



TITLE:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF α -AMINO ACID BY REDUCTIVE AMINATION(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Matsumoto, Kazuo

CITATION:

Matsumoto, Kazuo. ASYMMETRIC SYNTHESIS OF α -AMINO ACID BY REDUCTIVE AMINATION. 京都大学, 1971, 農学博士

ISSUE DATE:

1971-07-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213711>

RIGHT:

氏 名	松 本 和 男 まつ もと かず お
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	論 農 博 第 319 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	ASYMMETRIC SYNTHESIS OF α-AMINO ACID BY REDUCTIVE AMINATION (還元的アミノ化による α -アミノ酸の不斉合成)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 野 稔 教 授 中 島 稔 教 授 深 海 浩

論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸の不斉合成が最近学問的にも実際的にも特に注目されてきた。しかし、この不斉合成の研究は、これまで断片的に行なわれているのみで、反応の立体経路もほとんど解明されていない。

本論文は、 α -ケト酸から還元的アミノ化による α -アミノ酸の不斉合成に関するもので、特にその立体経路を解明すること、および発展的にアミノ酸の不斉合成の実用化へのアプローチとして、光学収率を高めることを目的とした研究をとりまとめたものである。

著者は、生化学的なアミノ基転移反応の類似反応として、 α -ケト酸から次の4種の反応系により、 α -アミノ酸を不斉合成することに成功し、さらに、それぞれの系の立体経路を明らかにした。

まず系(1)では、種々の α -ケト酸に光学活性 α -アルキル・ベンジルアミンを反応させて Schiff 塩基を作り、種々の溶媒中パラジウム—炭素の存在下に接触還元、次いで水酸化パラジウム—炭素で水素化分解を行なった。その結果 S-アミンを不斉源として用いた時、S-アミノ酸がえられた。この場合、 α -ケト酸側のアルキル基が小さい程、また不斉源のアミンは、 α -エチル・ベンジルアミンよりも α -メチル・ベンジルアミンの方が、いずれも光学収率が增大していることがわかった。これらの結果、この系の遷移状態における環状キレート配座を推定した。またこの配座より不斉源として、S- α -メチル・ナフチルアミンを用いて83%の光学収率で S-アラニン合成することに成功した。また種々の極性の異なる溶媒中で同反応を行なった結果、溶媒極性の小さい程、光学収率が高くなることがわかった。

さらに R/S をカークウッド・パラメーターに対してプロットすると直線がえられ、この反応の経路はカークウッド式に従うことを示し、これにより反応の立体選択性は溶媒の極性に支配されることが明らかになった。

系(2)では、光学活性 α -ケト酸アミドを Schiff 塩基またはオキシムに変換し、これをパラジウム—炭素の存在下に接触還元すると光学活性ジペプチドがえられた。続いて加水分解すると新しく光学活性アミノ酸が最高64%の光学収率で不斉合成できた。この系も触媒金属とのキレート中間体を經由する立体経路

で説明することができた。

系(3)では α -ケト酸の(−)-メンチル・エステル Schiff 塩基またはオキシムを接触還元し、加水分解することにより20~40%の光学収率で R-アミノ酸を合成できた。この系はプレローグ則を適用しその生成経路を明らかにできた。

系(4)は所謂、重複不斉誘起の系であり、光学活性なビルビン酸・メンチル・エステルと α -アルキル・ベンジルアミンの Schiff 塩基を接触還元、加水分解して光学活性アミノ酸を60%の光学収率で合成することができた。この系でもプレローグ則を適用した立体経路を提案している。

論文審査の結果の要旨

近年アミノ酸の大量製造が必要となりつつあり、化学的合成法が重要視されている。しかし、普通の化学合成法ではラセミ体しか得られず、次いで光学分割により光学活性体を製造しなければならない欠点がある。従って、直接に光学活性体を合成しようとする所謂「アミノ酸の不斉合成」の研究が最近特に注目されている。しかしこの不斉合成の系統的な研究がほとんど行なわれていない実状である。

著者はこのアミノ酸の不斉合成の研究を系統的に行ない、特に生体内で起るアミノ基転移反応をモデルにして、純粋に化学的な見地から考えて α -ケト酸の還元的アミノ化による不斉合成を行なった。またその反応の立体経路を解明し、さらにその上に立ってアミノ酸の不斉合成の実用化へのアプローチとして本研究を行なったものである。

即ち、著者は α -ケト酸と光学活性 α -アルキル・ベンジルアミンおよび α -メチル・ナフチルアミンからの Schiff 塩基を接触還元することにより、これまでの文献記録の最高値である83%の光学収率をあげることに成功した。しかも数多くの実験結果より解明した立体経路にもとづいて、このような高い光学収率を出したことは不斉合成の実用化への手がかりとして非常に意義深く高く評価される。また著者は、この系の立体選択性が溶媒の極性に支配されカークウッド式に従うことも見出した。

一方、実用的な不斉合成反応としては不斉源が回収できることが重要な条件であるが、著者は、この面で α -ケト酸アミドおよび α -ケト酸メンチル・エステル Schiff 塩基またはオキシムの還元により光学活性アミノ酸を合成する道を開いた。そしてこれらの系においても著者は特異な立体反応経路を提案し、多くの実験によりそれを証明している。また、ケト酸アミドからの合成法は、光学活性ジペプチドの新しい合成法として極めて興味深い。

つぎに、重複不斉誘起という立体化学的に非常に興味のある系を利用したアミノ酸の不斉合成反応をも開拓しており、さらにこの立体経路も明らかにしている。

またこれらの研究に際し、不斉合成の正確な光学収率を求める方法として、生成物を直接ジニトロフェニールルーアミノ酸に変換し、旋光度を測定する方法を開発した。また今まで化学的に証明されていなかった α -エチル・ベンジルアミンや α -メチル・ナフチルアミンの配置を化学的に決定したこと、およびそれらのアミンは水酸化パラジウム-炭素で水素化分解できることを見出したことは有機合成化学の上で甚だ意義深いものである。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。